Aus der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses
Ludwigsburg
Chefarzt Prof. Dr. L. Rathcke

Die Einwirkung von Breitspektrumantibiotica auf Bakteriologie und Histologie bei Gallensteinleiden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ROLF LINDEMANN
aus Merseburg

7117

1959

Aus der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses
Ludwigsburg
Chefarzt Prof. Dr. L. Rathcke

Die Einwirkung von Breitspektrumantibiotica auf Bakteriologie und Histologie bei Gallensteinleiden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ROLF LINDEMANN
aus Merseburg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. E. Tonutti

1. Berichterstatter: Prof. Dr. L. Rathcke
2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Dick

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Herrn Professor Dr. L. Rathcke danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei ihrer Abfassung.

1. Zweck der Arbeit.
2. Bakteriologie entzündlicher Erkrankungen von Gallenblase und Gallenwegen.
3. Breitspektrumantibiotica, ihre Ausscheidung und Konzentration in Gallenblase und Gallenwegen.
4. Beeinflussung der Keime durch diese Antibiotica.
5. Das Ergebnis der Untersuchungen am eigenen Krankengut und Schlußfolgerungen.
6. Zusammenfassung.
7. Literaturverzeichnis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0066

Die Antibiotica haben bekanntlich die moderne Medizin entscheidend beeinflußt. Dabei hat sich aber, vor allem in den letzten zehn Jahren, immer entschiedener die Ansicht durchgesetzt, in der Anwendung der zahlreichen antibiotischen Präparate eine gewisse Vorsicht und Zurückhaltung walten zu lassen, um einmal nicht durch eine unnötige oder zu frühe Resistenzentwicklung den Erfolg der Behandlung in Frage zu stellen und zweitens mit der sogenannten gezielten Therapie dann die wirklich optimale Wirkung zu erzielen. Andererseits wird man sich in zweifelhaften Fällen immer wieder die Frage stellen müssen, ob denn eine konservative antibiotische Therapie überhaupt angezeigt sei, oder ob sie zeitweise das wirkliche Krankheitsgeschehen nur unterdrückt und verschleiert.

Gerade auf dem Gebiet der entzündlichen Erkrankungen von Gallenblase und Gallenwegen, meist verbunden mit einem Steinleiden, ist in zahlreichen Veröffentlichungen (z.B. Zaslow ua., Pulaski und Fusillo, Danopoulos, Angelopoulos, Kottakis und Zioudrou, Franke) der Wert und Unwert einer antibiotischen Therapie erörtert worden, wobei natürlich die Grundeinstellung - ob sie aus chirurgischer oder internistischer Sicht erfolgte - oft ausschlaggebend war. Man ist sich heute nach wie vor darüber im Klaren, daß gerade das Gallensteinleiden frühzeitig chirurgisch angegangen werden muß (Kehr, Rathcke, Hess und viele andere). Dabei sind allerdings Anzeigestellung und Risiko des operativen Eingriffs durch die Antibiotica erheblich beeinflußt worden, sei es nun, daß die Grenzen der operativen Technik weiter gesteckt worden sind, sei es, daß die Eingriffe zum Teil leichter und in der Nachbehandlung ungefährlicher verlaufen (Scheele, 1954). Dabei muß besonders an die prae- und postoperative antibiotische Prophylaxe gedacht werden, die gerade auf dem Gebiet der Bauchchirurgie die Gefahr einer möglichen Peritonitis weitgehend eingedämmt hat. Hier bie-

ten allerdings die später noch zu besprechenden Breitspektrumantibiotica Aureomycin und Achromycin aus folgenden Gründen besondere Vorteile (V o n d e r b a n k , 1956) :

1) Breites antibakterielles Spektrum gegen viele Darmbakterien
2) Bequeme Handhabung durch orale Verabfolgung
3) Schnelle Ausbreitung in Geweben und Körperflüssigkeiten
4) Gute Verträglichkeit
5) Nur seltenes Auftreten resistenter Bakterienstämme

Zu gleichen Schlußfolgerungen kam D e h n i g schon 1956, der noch besonders die geringe Toxizität und die selten auftretenden allergischen Nebenerscheinungen hervorhob.

Zweck der Arbeit soll es nun sein zu klären, ob und wann die antibiotische Behandlung in der Lage ist, dem Chirurgen zu helfen, und ob sie möglicherweise einen notwendig erscheinenden operativen Eingriff an Gallenblase oder Gallensystem hinausschieben oder gar überflüssig machen kann.

Die Anwesenheit von Bakterien in der Galle allein ist bekanntlich nicht immer unbedingt ein Grund für die Entstehung eines entzündlichen Prozesses der Gallenwege, meist erst eine Abflußbehinderung, bedingt durch Steine, narbige Strikturen oder tumorbedingte Stenosen, macht die Entzündung klinisch manifest. Bekanntlicherweise wirken die Steine als Fremdkörper, zwischen denen sich bakterienhaltige Galle halten kann, Steine und Entzündung lösen hierbei einen Anfall aus. Durch den Druck von Konkrementen oder auch gestauter Galleflüssigkeit - beispielsweise beim Cysticusverschlußstein - wird die Wand erheblich geschädigt und dadurch im verstärkten Maße dem Bakterienbefall ausgesetzt (S c h e e l e) .

Schon N a u n y n s grundlegende Betrachtungen vor 60 Jahren zeigten, daß für die Entstehung eines chronischen cholecystitischen Prozesses zwei Teilursachen verantwortlich gemacht werden müssen: 1.) Die Gallestauung, 2.) Der Infekt der Gallenwege. Diese grundsätzlichen Darlegungen sind aber z.T. durch die Anwendung der Antibiotica in Vergessenheit geraten, und man beschränkte sich vielfach auf die Bekämpfung der Infekte. Solange aber die Stauung nicht beseitigt ist, gelingt es weder durch konservative Leberschutzbehandlung, noch durch eine antibiotische Therapie die Cholangitis zu beherrschen, geschweige denn auszuheilen (K a l k , H., W i l d h i r t , E., 1958).

Aber auch abakterielle Entzündungen kommen vor, im allgemeinen bedingt durch den Rückfluß aktivierten Pankreassekretes. Hierzu und zu den gelegentlich auftretenden allergischen Entzündungen können dann allerdings auch sekundäre bakterielle Infektionen hinzutreten (D e m l i n g , 1955). Normalerweise ist das Gallenwegsystem keimfrei, die Besiedlung mit Keimen erfolgt im allgemeinen ascendierend aus dem Duodenum, gelegentlich jedoch auch über die Pfortader, die Arteria hepatica, Arteria

cystica und die Lymphwege (D e m l i n g , 1955, V o e g t , 1958) . Eine Ascension aus dem Duodenum kann natürlich nur erfolgen, wenn die hier in der Regel herrschende Keimarmut durch aufsteigende Keime aus den unteren Dünndarmabschnitten mit ihrer reichhaltigen Darmflora gestört ist. Die Einwanderung von Keimen über die Pfortader kann dadurch zustande kommen, daß deren Ursprungsgebiet ja ständig mit frischen, für die Gallenwege pathogenen Keimen besiedelt ist, während sie bei septischen Zuständen und Infektionskrankheiten über die Arteria hepatica erfolgt (V o e g t , D e m l i n g) .

Im Einzelnen ergab die Untersuchung infizierten Duodenalsaftes, der durch Duodenalsonde gewonnen wurde, in unserem Krankengut zu 40 % Bacterium Coli, 50 % Staphylokokken, im wesentlichen Staphylokokkus aureus, 25 % Enterokokken und im übrigen Proteus, Pyoceaneus, Hefen, saprophytische Sporenbildner und Lamblien (Hygiene Institut der Universität Gießen, Direktor Prof. Dr. K e m k e s) . Schon 1928 hatten Untersuchungen von P e s c h und H o f f m a n n ergeben, daß Colibakterien im erkrankten Gallensystem am häufigsten angetroffen werden, während B u d i n g außerdem noch Staphylokokken, Enterokokken und Streptokokken fand. Leichte Unterschiede ergeben sich zu den Untersuchungen von T h u r m a y r (1958) und D e m l i n g , die z.B. eine Colibesiedlung infizierter Gallenerkrankungen von 30 % bzw. 60 % fanden. Nun wirken ja nicht alle gefundenen Keimarten in gleicher Weise im Gallensystem pathogen. Hauptsächlich tun das nur Bacterium Coli, Staphylokokken, Enterokokken, dazu noch die weniger häufig gefundenen Bacteria typhi.

Ob und wieweit nun eine wesentliche Beeinflussung dieser Keime im Gallenwegsystem durch antibiotische Behandlung möglich ist, soll im Folgenden dargelegt werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen (D a n o p o u l o s , A n g e l o p o u l o s , K o t t a k i s und Z i o u d r o u , 1954) und auch Vergleichsuntersuchungen beim Menschen (dies. 1954, H e r r e l l und H e i l m a n n 1949) haben gezeigt, daß die günstigste Konzentration und Wirkung in den Gallenwegen durch das Breitspektrumantibioticum Tetracyclin und seine Abkömmlinge erfüllt wird. Die beiden Präparate Aureomycin und Achromycin stimmen dabei in ihrer Wirkung weitgehend überein. Das Aureomycon (Chlortetracyclin), aus dem aureomycinproduzierenden Stamm von Streptomyces aureofaciens gewonnen, wurde von dem Amerikaner Benjamin Minge D u g g a r als erstes oral wirksames Antibioticum der Tetracyclinreihe mit breitem Wirkungsspektrum entdeckt und 1948 der Öffentlichkeit bekannt gegeben (V o n d e r b a n k) .

Achromycin (Tetracyclin) wurde später aus dem Aureomycin entwickelt. Die sehr angenehme und günstige orale Applikation kann im Bedarfsfalle durch intravenöse und auch intramuskuläre (nicht Aureomycin) Gaben ersetzt werden. Im allgemeinen soll die Tagesdosis von 1 - 1,5 g/d. beim Erwachsenen nicht überschritten werden. W e l c h (1950) begründet dieses mit folgenden Tatsachen:

1) Eine hohe p.o. Initialdosis bzw. Einzelgaben von mehr als 250 mg werden im Intestinaltrakt nicht völlig resorbiert, sondern z.T. unausgenutzt mit dem Stuhl ausgeschieden. Andererseits steht die Häufigkeit des Auftretens von Nebenerscheinungen in direkter Beziehung zu der Dosis sowie der Menge des im Darmlumen verbleibenden, nicht resorbierten Antibioticums.
2) Die Steigerung der p.o. verabreichten Einzeldosis über mehr als 250 mg führt nicht mehr zu proportional ansteigenden Serumspiegeln, da die Aufnahmefähigkeit, bzw. Resorptionsfähigkeit der Darmschleimhaut für Aureomycin und Achromycin be-

grenzt ist.

3) Die durch die Dosis minima erzielbare Wirkung kann bei den meisten Infektionen durch eine Steigerung der Dosis nicht wesentlich erhöht werden. So beobachteten M i n s k y , S c h w a r z e r und M i l b e r g (1954-1955), daß der therapeutische Erfolg bei Kindern unabhängig davon erzielt wurde, ob diese 25 oder 50 mg/kg/d. erhielten.

Nach H e r r e l l und H e i l m a n n ist die Konzentration von Aureomycin und Achromycin in der Galle 8 bis 16 mal höher als im Serum. D a n o p o u l o s und Mitarbeiter stellten 1954 im Tierexperiment fest, daß

1) nach p.o.-Gabe Aureomycin größtenteils von der Magenschleimhaut, der Rest von der Dünndarmschleimhaut resorbiert wird,
2) Aureomycin in gleichem Verhältnis durch die Lymph- und Blutgefäße des Dünndarms resorbiert wird,
3) die Konzentration in der Vena portae höher ist als in der Vena hepatica. Also muß Aureomycin in der Leber zurückgehalten, und dann über die Gallenwege wieder ausgeschüttet werden.
4) die Konzentration in der Galle die im Serum um ein Mehrfaches übertrifft (nach H e r r e l l und H e i l m a n n das 8 bis 16-fache, während z.B. Penicillin und Streptomycin diese Konzentrationen bei weitem nicht erreichen (H e g e m a n n , 1953), und daß nach Ausscheidung über die Gallenwege das Aureomycin erneut aus dem Dünndarm resorbiert und über die Vena portae in die Leber zurückgeführt wird. So ergibt sich eine Anreicherungsfähigkeit der Leber für dieses Präparat, die die hohen Konzentrationen erklärt.

Wichtig ist jetzt vor allem, wie sich das Breitspektrumantibioticum in seiner Konzentration und Ausscheidungsfähigkeit bei entzündlich veränderten Gallenblasen und -wegen, speziell beim Gallensteinkranken, verhält. Hier waren es vor allem der Amerikaner Z a s l o w und Mitarbeiter, die sich eingehend experimentell damit befaßten. Sie wiesen nach (Z a s l o w , H e w l e t t und L o r r y , 1950), daß das Entscheidenste für eine wirksame Ausscheidung in Gallenblase und -wege eine funktionstüchtige Leber und ein frei durchgängiger Ductus cysticus sind. Dabei verhindert ein akut entzündlicher Zustand der Gallenblase allein keineswegs den wirksamen Eintritt des Antibioticums. Entgegen der Auffassung von P u l a s k i und F u s i l l o (1955), sowie R i s s e l , S c h n a c k und W e w e l k a (1955), die auch beim Cysticusverschluß eine ausreichende Aureomycinkonzentration in der Gallenblase nachgewiesen haben wollen - nämlich auf dem Blutweg über die die Gallenblase versorgenden Gefäße (Arteria cystica) - meint Z a s l o w (1950, 1953), daß bei Verschluß des Ductus cysticus durch die zunehmende Druckerhöhung in der Gallenblase auch die Durchblutung der Wand erheblich gedrosselt wird und eine ausreichende Ausscheidung bei dem ohnehin schon niedrigen Serumspiegel kaum zu erwarten ist.

Ebenso wiesen Z a s l o w , H e w l e t t und G o l d s m i t h (1950) nach, daß eine gestörte Leberfunktion und ein bestehender Verschlußikterus die Ausscheidung des Aureomycins wesentlich einschränken und erst eine Besserung der Funktion und die im allgemeinen operative Beseitigung des Verschlusses diese Einschränkung wieder rückgängig machten. Vergleichende Untersuchungen der Choledochusgalle bei Stenosen des Ganges hatten ergeben, daß in 85,7 % positive Bakterienkulturen bei nicht vorbehandelten und in 82 % bei antibiotisch mit Tetracyclin vorbehandelten Patienten bestanden.

Außerdem muß vor einer Überdosierung des Antibioticums bei offensichtlichem Nichtanschlagen der Therapie beim Steinverschluß gewarnt werden. Bei gestörtem Gallenfluß ist auch die Ausscheidung der Antibiotica gestört, und eine Dosierung über das physiologische Maß hinaus bringt nur die Gefahr einer Leberschädigung mit sich (S c h e e l e) .

Inwieweit wirkt sich die Therapie mit einem Breitspektrumantibioticum auf das entzündlich veränderte Gallensystem, speziell beim Gallensteinkranken, aus ? Es soll dabei nicht die Entstehung der Gallensteine diskutiert werden, lediglich sei nochmals darauf verwiesen, daß außer den reinen Cholesterinsteinen ja auch alle anderen Steine in Anwesenheit von Bakterien entstehen. Nach den Untersuchungen der Amerikaner besteht im Tetracyclin ein wirklich optimal gallengängiges Antibioticum, das in seiner Baktericidität alle wesentlichen bei Entzündungen im Gallensystem auftretenden Keime beeinflußt, vorausgesetzt natürlich, daß der Ductus cysticus frei und die Leberfunktion gut ist. Jedenfalls scheinen die von B e c k m a n n 1952/53 geforderten zwei wichtigsten Punkte erfüllt, nämlich

1) hohe Kenzentration in den Gallenwegen, speziell in der Gallenblase.

2) speziell schädigende und abtötende Wirkung auf die in den Gallenwegen und der Gallenblase auftretenden Bakterien, die ätiologisch als Erreger der Entzündung in Frage kommen

Es ergaben sich aber doch immer wieder deutliche Diskrepanzen zwischen den Laboratiorumserfahrungen und den pathophysiologischen Erfahrungen; die Antibiotica wirken in vivo eben anders als in vitro (S c h e e l e , 1954, V o n d e r b a n k , 1956) . Auch bei massivster antibiotischer Behandlung blieb die Infektion in vielen Fällen unbeeinflußt, wobei die schon erwähnte zwischen den Steinen verbleibende bakterienhaltige Restgalle sicher häufig der Ausgangspunkt für immer neue Infektionen ist. Dabei täuscht oft ein offensichtlich günstiger Einfluß einer antibiotischen Behandlung auf die Allgemeinerscheinungen über den wahren Sachverhalt hinweg; Fieber, Spannung, Empfindlichkeit, peritoneale Reizung und Leukozytenzahl gehen

zurück (R a t h c k e , C r o n e - M ü n z e b r o c k). Vielfach ist es aber eine Scheinheilung, da nämlich durch die gestörte Gallegängigkeit des Antibioticums der lokale Befund nicht gebessert werden konnte (R a t h c k e , S c h e e l e) .

Andererseits ergab nach C r o n e - M ü n z e b r o c k (1954) auch eine durch antibiotische Vorbehandlung erzielte Sterilität des bei der Operation entnommenen Gallepunktats keine Änderung im entzündlichen Bild. Histologische Untersuchungen ergaben nach wie vor zum Teil schwere, destruierende, entzündliche Veränderungen der Gallenblasenwand.

Eigene Untersuchungen.

Aus dem Krankengut der Gießener Klinik (Direktor Prof.Dr. V o ß s c h u l t e) wurden 22 Patienten, die wegen eines Gallensteinleidens operiert werden sollten, ausgewählt, wobei sowohl Patienten mit akut entzündlichen Schüben wie auch ausgesprochen chronische Fälle beachtet wurden. Bei allen Patienten wurde vor der Operation vermittels einer Duodenalsonde sorgfältig Galle entnommen und bakteriologisch untersucht. Anschließend bekamen die Patienten zwischen 3 und 10 g Aureomycin in Tagesdosen von je 1 g. Danach wurde die Cholecystektomie, bzw. zusätzlich noch die Choledochoduodenostomie ausgeführt. Während der Operation wurde die Gallenblase, bei Choledochoduodenostomien auch noch der Ductus choledochus, punktiert und das Punktat steril abgefüllt. Das Ergebnis der erneuten bakteriologischen Untersuchung wurde dann mit dem vor der Operation durchgeführten verglichen. Zu erwähnen sei noch, daß in allen Fällen ein Gallensteinleiden bestand, jedoch kein Cysticusverschlußstein vorlag.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Untersuchungsergebnisse:

Patient	Bakt. Unters. vor Op. (D Sonde)	Bakt.Unters. nach Op. (Op.-Punktat)	Keim-frei n.Be-handl.	Histol. Op.-Befund
1. L.B.	gelbl.Staphylok.	steril	+	chron.Cho-lecystitis
2. E.C.	Coli,Enterokokken	Coli,Enterok.	-	chron.Cho-lecystitis
3. F.D.	weiße Staphylok.	steril	+	leichte chron.Cho-lecystitis
4. L.F.	Coli	Coli	-	chron.Cho-lecystitis
5. E.F.	gelbl.Staphylok., Pyoceaneus,saprophyt. Sporenbildner	steril	+	chron.Cho-lecystitis
6. Ch.H.	Coli,Hefe	Coli	-	chron.Cho-lecystitis
7. C.H.	Coli	Coli	-	chron.ver-schwielte Cholecyst.
8. M.K.	Staphylokokken	steril	+	chron.Cho-lecystitis
9. O.K.	weiße Staphylok.	steril	+	leichte chron.Cho-lecystitis
10. A.K.	---	steril	+	alte chron. Cholecyst.
11. C.L.	Coli,Proteus, Enterokokken	Coli,Enterok.	-	schwere chron.Cho-lecystitis

Patient	Bakt.Unters. vor Op. (D Sonde)	Bakt.Unters. nach Op. (Op.-Punktat)	Keim-frei n.Be-handl.	Histol. Op.-Befund
12. H.M.	---	steril	+	leichte chron.Cho-lecystitis
13. H.Mei.	Coli,Enterokokken	Coli,Enterok.	-	chron.Cho-lecystitis
14. A.M.	gelbl.Staphylok., Enterokokken	steril	+	chron.Cho-lecystitis
15. E.M.	gelbe u. weiße Staphylokokken	steril	+	leichte chron.Cho-lecystitis
16. K.N.	gelbe Staphylok., Coli Enterokokken	steril	+	schwere chron.Cho-lecystitis
17. L.O.	weiße Staphylok., Hefe	steril	+	chron.Cho-lecystitis
18. E.P.	gelbl.Staphylok.	steril	+	chron.Cho-lecystitis
19. M.R.	Coli	Coli	-	chron.Cho-lecystitis
20. H.Sch.	Hefe	steril	+	chron.Cho-lecystitis
21. B.T.	weiße Staphylok.	steril	+	schwere chron.Cho-lecystitis
22. L.W.	gelbe Staphylok.	steril	+	schwere chron.Cho-lecystitis

Es zeigt sich also, daß insgesamt bei 33 % der Fälle eine praeoperative antibiotische Behandlung der infizierten Gallenwege mit einem gut gallegängigen, breitspektralen Antibioticum - bei Durchgängigkeit des Ductus cysticus - zwecklos war, da sich auch im Operationspunktat die gleichen Keime wiederfanden. Dabei handelt es sich in allen Fällen um Bacterium Coli, in einigen auch um Enterokokken, während alle übrigen vorher herausgezüchteten Keimarten - Staphylokokken, Proteus, Hefen, saprophytische Sporenbildner - nach der antibiotischen Vorbehandlung nicht mehr nachweisbar waren.

Es muß also festgestellt werden, daß - wie auch schon B o u r m e r (1952) kurz berichtete - eine Beeinflussung der durch den großen Parasiten der Gallenwege - Bacterium Coli - hier hervorgerufene Entzündung, bei zugleich bestehendem Steinleiden, auf konservativem Wege auch mit einer umfassenden antibiotischen Therapie im allgemeinen nicht zu erwarten ist, obwohl bei fließender Galle und offenen Gallengängen eine ausreichend hohe Konzentration des Antibioticums in den Gallengängen vorhanden gewesen sein mußte. Auch C r o n e - M ü n z e b r o c k hatte schon kurz erwähnt, daß sich bei antibiotisch vorbehandelten Cholecystitiden bakteriologisch nur geringe Unterschiede zugunsten der antibakteriell vorbehandelten ergaben. Auch hier wurde eine Einschränkung der Operationsindikation für die antibiotisch vorbehandelten Patienten abgelehnt.

Weiterhin ist aber durch die zuvor aufgeführten Ergebnisse erneut bewiesen worden (R a t h c k e , 1955, früher B o u r m e r , 1952, C r o n e - M ü n z e b r o c k , 1954), daß auch die energischste antibiotische Behandlung, sogar bei späterem sterilen bakteriologischen Befund des Operationspunktats, keine Änderung im Bild der histologischen Wandveränderung bringt.

In allen vorher angeführten Fällen, von denen ja 59 % bei der Operation einen negativen bakteriologischen Befund hatten, ergab die histologische Untersuchung der entfernten Gallenblase Strukturveränderungen der Gallenblasenwand von der leichten bis zur schweren ulcerösen Entzündung.

Daraufhin wurden in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ludwigsburg in Zusammenarbeit mit der pathologischen Abteilung (Chefarzt Dr. L e i c h e r) weitere 36 Fälle entzündlich veränderter, antibiotisch vorbehandelter Gallenblasen nach der Operation histologisch genauestens geprüft. Das Ergebnis bestätigte die Ergebnisse der Gießener histologischen Untersuchungen und gab vergleichend Aufschluß über die Unwirksamkeit verschiedener Antibiotica auf das durch die Entzündung veränderte histologische Bild. 15 Patienten waren mit dem gut gallegängigen Breitspektrumantibioticum Achromycin, 21 mit dem weniger gallegängigen Supracillin vorbehandelt worden. Es sollte festgestellt werden, ob das Achromycin in seiner höheren Konzentration nicht doch die entzündlichen Strukturveränderungen der Gallenblasenwand zumindest etwas günstiger beeinflussen könnte als das Suprocillin. 15 Patienten erhielten praeoperativ zwischen 2 und 6 g Achromycin - einmal sogar 16 g - in Tagesdosen von 1 g, während die mit Supracillin vorbehandelten 21 Patienten zwischen 3 und 11 Mill. Einheiten in Tagesdosen von 1 Mill. E. verabreicht bekamen. Dabei zeigte sich nun nicht nur, daß die histologisch feststellbaren, pathologischen Wandveränderungen unbeeinflußt blieben, sondern auch die Art der Veränderungen entsprach sich in beiden Testreihen.

	Insgesamt	Davon chron.u. subchr.rezidiv. Cholecystitis	Davon akut u. ulcerös-haemorrh.Cholec.
Mit Achromycin vorbehandelt	15	9 = 60 %	6 = 40 %
Mit Supracillin vorbehandelt	21	14 = 67 %	7 = 33 %

Weder Achromycin noch Supracillin konnten also der lokalen Entzündung Einhalt gebieten oder sie im Sinne einer Besserung beeinflussen. Dabei konnte auch das in der Galle wesentlich höher konzentrierte Tetracyclin in keinem Fall günstigere Ergebnisse erzielen als das Supracillin. Bei allen unseren Patienten entsprach das Ergebnis der histologischen Untersuchung des Operationspräparates der Anamnese. In den chronischen Fällen bestand eine lange Anamnese mit immer wiederkehrenden Koliken, oft ohne wirklich entzündliche Schübe, während die akuten Fälle mit kurzer Anamnese meist vorher nie ernstliche Beschwerden hatten.

Anhand von Beispielen soll das Vorhergesagte nochmals erläutert werden.

1. Patient H.T.: Seit sieben Jahren immer wieder Gallenkoliken, die in den letzten Wochen fast täglich auftraten. Eine akute Entzündung hatte nie bestanden, desgleichen kein Ikterus. Röntgenologisch war eine Cholelithiasis nachgewiesen worden.
   Bei der Aufnahmeuntersuchung fand sich ein weicher Leib, kein Druckschmerz in der Gallenblasengegend, keine Resistenz. Praeoperativ bekam die Patientin 3 x 1 g Achromycin. Die Operation (Cholecystektomie) bestätigte das Röntgenergebnis einer Cholelithiasis.
   Histologisch fand sich ein faltenarmes Schleim-

hautrelief mit schütterer, entzündlicher Zellinfiltration in allen Wandschichten, vorwiegend entlang der Gefäße. Unter den Entzündungszellen fanden sich vorwiegend Lymphocyten, vereinzelt Plasmazellen, Phagocyten und eosinophile Leukocyten.
Diagnose: Chronische Cholecystitis bei Cholelithiasis. (Abb. 1)

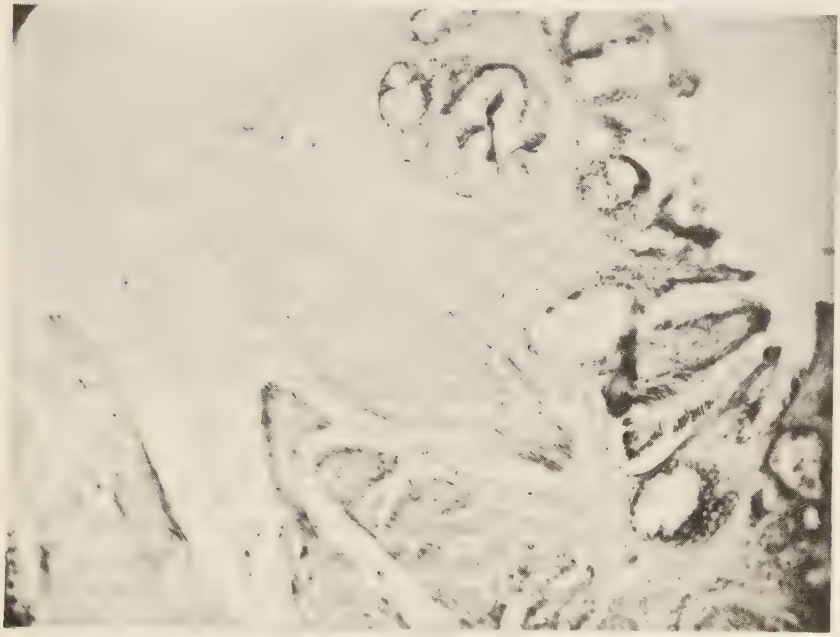

Abb. 1 : Histologischer Schnitt durch Gallenblasenwand bei chronischer Cholecystitis.

2. Patient F. F.: Seit zwei bis drei Wochen dauernd unklare Bauchbeschwerden, Übelkeit. Seit zwei Tagen plötzlich zunehmender Schmerz in der rechten Bauchseite, mehrfaches Erbrechen, Fieber. Aufnahmebefund: Bretthart gespannter Oberbauch mit erheblichem Druckschmerz und Abwehrspannung rechts oben. Keine Resistenz zu tasten.
Nach Vorbehandlung mit 4 x 1 g Achromycin wurde die Cholecystektomie durchgeführt, dabei fand sich eine prall gespannte, hochentzündete Gallenblase voller Steine.
Das histologische Bild zeigte eine größtenteils in Fetzen abgelöste Schleimhaut, die nur noch an wenigen Stellen erhalten war, plumpe Papillen, deutliche Narbenbildung und mässige lympho-plasmozelluläre Infiltration. An den meisten Stellen ist die Schleimhaut ersetzt durch gering polypöses Granulationsgewebe, das reichlich Haemorrhagien enthält und von dichten leukolymphocytären Infiltrationen durchsetzt ist. Daneben finden sich reichlich Schaumzellen. Andere Teile zeigen bis in die Muskulatur gehende Ulcerationen von unterschiedlich dichten, gemischtzelligen, entzündlichen Infiltrationen durchsetzt. Die tieferen Wandschichten zeigen eine deutliche perivasculäre, gering auch diffuse Infiltration. Die Serosa ist erheblich fibrös verdickt, sie zeigt ebenfalls perivasculäre Infiltrate. An einzelnen Stellen finden sich auch in der Serosa Gewebszerstörungen, die durch dichte, lympho-leukocytäre Infiltrate, sowie Schaumzellen, Fibroblasten und Histiocyten ersetzt sind.
Diagnose: Akut ulcerös-rezidivierende Cholecystitis mit plastischer Wandverdickung und einigen Wandabszessen. (Abb. 2 und 3)

Abb. 2 : Histologischer Schnitt durch die Gallenblasenwand bei akut ulcerös-rezidivierender Cholecystitis mit plastischer Wandverdickung und einigen Wandabszessen.
Schnitt durch Mucosa und Submucosa.

Abb. 3 : Histologischer Schnitt durch die Gallenblasenwand bei akut ulcerös-rezidivierender Cholecystitis mit plastischer Wandverdickung und einigen Wandabszessen.
Schnitt durch Submucosa und Muscularis.

3. Patientin V.W.: Die Patientin hatte erstmalig zwei Jahre vor der Aufnahme Gallenbeschwerden, nach einem Diätfehler wenige Tage vor der Aufnahme plötzlich heftigste Koliken und Fieber. Bei der Aufnahme bot die Patientin das typische Bild einer "akuten Galle" mit hochgradig gespannten Bauchdecken, starkem Druckschmerz und Abwehrspannung im rechten Oberbauch. Die Patientin bekam das weniger gallegängige Antibioticum Supracillin, insgesamt 5 x 1 Mill. E. in Tagesdosen zu 1 Mill. E. Danach trat deutlich subjektive Besserung mit Beschwerdefreiheit ein. Die Operation ergab eine steile, hochentzündliche, prallgefüllte Gallenblase mit einem walzenförmigen Solitärstein. Der Choledochus war durchgängig, zart, in ihm befanden sich keine Konkremente.
Histologisch bestand eine rezidivierende Cholecystitis mit Phlebitis der kleinen Venen und haemorrhagischer Infarzierung der Wand mit teilweiser nekrotischer Schleimhaut.

Die Forderung nach der Frühoperation des Gallensteinkranken (R a t h c k e , H e s s und viele andere) scheint deshalb gerade im Falle der mit Bacterium Coli infizierten Cholelithiasis und Choledocholithiasis nur zu berechtigt. Aber auch die offenbare Unbeeinflußbarkeit des histologischen Bildes von der chronischen Entzündung bis zur akut ulcerös - haemorrhagischen Veränderung durch antibiotische Vorbehandlung zwingen zum frühzeitigen Eingriff. Gerade die immer wieder beobachtete Verschleierung des klinischen Bildes, wie zum Beispiel bei der atypisch verlaufenden Perforation bei vorher anscheinend eingetretener klinischer Besserung - Fieberabfall, Rückgang der Schmerzen - (R a t h c k e) warnen vor übereilter Anwendung der Antibiotica. Wie bei anderen Autoren (C r o n e - M ü n z e b r o c k , H e s s) konnte auch in un-

serem Krankengut die Beobachtung gemacht werden, daß bei einem akut entzündlichen Gallenblasenprozeß der Temperaturabfall und die subjektive Besserung nach Antibiotica über den wahren Zustand der histologischen Wandveränderung hinwegtäuschen. Die Perforation trat plötzlich und unerwartet im Stadium der scheinbaren Besserung auf.
Eine andere Beobachtung betraf eine Patientin, die bis zehn Tage vor der Einweisung niemals Gallenbeschwerden gehabt hatte. Bei der ersten Untersuchung fanden sich alle Zeichen eines akut entzündlichen Geschehens im rechten Oberbauch mit sehr heftigen Schmerzen und Abwehrspannung, außerdem war ein höchstwahrscheinlich der Gallenblase zugehöriger Tumor zu tasten. Unter reichlicher Behandlung mit Achromycin gingen Druckschmerz und Abwehrspannung zurück, der Leib wurde weich. Die Operation ergab einen ausgedehnten, abgekapselten Abszeß mit der perforierten, z.T. völlig nekrotischen Gallenblase. Auch hier fand also nur eine scheinbare Besserung statt.

Dabei soll keineswegs die antibiotische Therapie entzündlicher Gallenwegserkrankungen abgelehnt werden. Eine Unterstützung der Gallenchirurgie durch eine Behandlung mit Antibiotica wird sehr häufig notwendig sein. Nur sollte man nicht, wie schon S c h e e l e (1954) riet, versuchen, eine an sich notwendige Operation durch antibiotische Behandlung zu ersetzten.

Weiterhin ist eine unterschätzende Beurteilung des Latenzstadiums bei Gallensteinkranken nicht ungefährlich. Wir wissen, daß heute die Mortalität bei der einfachen Cholecystektomie bei Menschen unter 50 Jahren weniger als 1 % beträgt. Der Mensch wird heute aber älter und mit zunehmendem Alter wird er auch in zunehmendem Maße anfälliger für Komplikationen eines Gallensteinleidens, die Mortalitätsquote steigt. Je länger das Leiden besteht, umso umfassender wird der Eingriff oft sein müssen (Cho-

ledochotomie, Choledochoduodenostomie), bei gleichzeitig abnehmender Widerstandskraft des Patienten. Zudem ist es ja auch bekannt, wie sehr eine kranke Gallenblase Herz und Kreislauf belasten kann (S c h e e l e und andere) .

Abschließend soll noch erwähnt werden, daß B o l l e r gesagt hat - der Entdecker des Penicillins hätte umsonst gelebt, wenn man heute noch die Forderung nach einer Frühoperation aufrechterhalten wolle - daß aber die Ergebnisse auch dieser Arbeit gezeigt haben, wie nötig auch heute noch im Zeitalter der Antibiotica eine frühzeitige operative Behandlung erscheint.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Nach einer kurzen Beschreibung der Bakteriologie infizierter Cholecystitiden und Cholangitiden unter Berücksichtigung der Steinkranken, wird auf die Breitspektrumantibiotica Aureomycin und Achromycin, ihre Dosierungsmöglichkeit, Gallengängigkeit und Konzentration in den Gallenwegen eingegangen. Beide sind in ihrer Wirksamkeit praktisch gleich. Es handelt sich um Chlortetracyclin und Tetracyclin. Besonders amerikanische Autoren haben sich mit ihrer Wirksamkeit im Gallensystem beschäftigt und die gute Ausscheidung und Konzentration in den Gallenwegen bestätigt, wobei die Anreicherung in der Leber nach Rückresorption aus dem Dünndarm über die Vena portae eine wichtige Rolle spielt. Voraussetzung für eine sinn- und zweckvolle Behandlung mit einem der vorgenannten Antibiotica ist aber, daß der Ductus cysticus offen ist, d.h. keine Stenose dem Antibioticum den Zutritt zur Gallenblase verwehrt, und daß die Leber während der Behandlung weitgehend funktionstüchtig bleibt. Ist eins von beiden nicht der Fall, kommt es nicht zur wirksamen und ausreichenden Ausscheidung und Konzentration des Präparates. Die Ausscheidung über die Arteria cystica in die Gallenblase beim Cysticusverschluß genügt nicht, da einmal die Konzentration im Serum ungleich niedriger ist als in der Galle, zum anderen durch die bei Stauungen prall gefüllte Gallenblase sowieso eine Mangeldurchblutung ihrer Wand eintritt.

In vorliegender Arbeit wurde bei 22 Patienten der Gießener Klinik eine Testung des Aureomycins auf seine Wirksamkeit durchgeführt, nachdem beim Einzelnen durch praeoperativ entnommene Duodenalsondengalle eine Infektion der Gallenwege bei bestehendem Steinleiden nachgewiesen wurde. Die Patienten bekamen anschließend Aureomycin - 1 g täglich, insgesamt bis 10 g - und wurden dann ope-

riert. Das steril bei der Operation entnommene Gallenblasen- bzw. Choledochuspunktat wurde erneut bakteriologisch untersucht und vergleichend die Wirksamkeit des Antibioticums festgestellt. Dabei stellt sich heraus, daß in 33 % der Fälle keine Keimfreiheit zu erzielen war. Es handelte sich hierbei ausschließlich um Coliinfektionen, gelegentlich vermischt mit Enterokokken. Infektionen mit Staphylokokken u.a. vor der Behandlung ergaben im Operationspunktat immer sterile Werte. In allen untersuchten Fällen lag kein Cysticusverschluß vor.

Nachdem die histologische Untersuchung in allen vorgenannten Fällen - auch in denen mit sterilem Gallenblaseninhalt - Gewebsveränderungen der Gallenblasenwand im Sinne einer zum Teil schweren Entzündung ergeben hatte, wurden am Ludwigsburger Kreiskrankenhaus weitere 36 antibiotisch vorbehandelte und danach cholecystektomierte Patienten untersucht. Auch hier bestätigte sich, daß die entzündliche Gewebsveränderung durch Antibiotica nicht beeinflußt wird. Dabei wurde neben dem Achromycin auch das Supracillin in einer Testreihe verwandt, mit den gleichen Ergebnissen wie beim Achromycin. Die Unbeeinflußbarkeit der histologisch festgestellten Entzündung ist also unabhängig von der Ausscheidung und Konzentration des Antibioticums in der Galle - Achromycin erreicht ja, wie schon erwähnt, einen weit höheren Gallenspiegel als Supracillin. Als Folge davon darf die Gefahr der atypisch verlaufenden Perforation nicht unterschätzt werden.

Auf Grund dieser Ergebnisse muß deshalb nochmals die Frühoperation infizierter Steingallenblasen gefordert werden, die zwar durch die Behandlung mit einem Breitspektrumantibioticum unterstützt werden kann, durch dieses aber nicht verzögert werden darf. Außerdem muß darauf hingewiesen werden, daß das Latenzstadium beim Gallensteinkranken nicht unterschätzt werden darf, da die mit zunehmendem Alter steigende Mortalitätsquote das Operationsrisiko erhöht.

Literaturverzeichnis

Beckmann, K.	Therapiewoche 1952/53 589/90
Bourmer, H.R.	D M W 1952:1119
Buding, A.	Dtsch. Med. Journal 1954, S.489-493
Crone-Münzebrock, A.	D M W 1954:47
Danopoulos, E., Angelopoulos, D., Kottakis, G., Zioudrou, C.	Schwz. Med. Wschr. 1954, 84:1064
Demling, L.	Dtsch. Med. Journal 1955:11/12
Dehnig, H.	Klin. d. Gegenw. 1956, 398
Franke, H.	Beitr. z. Prakt. Med. 1955:35
Hegemann	Ges. Inn. Med., Wiesbaden 1953
Herrell, W.E., Heilmann F.R.	Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 1949, 24:157
Hess, W.	Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas, Georg Thieme Verlag, Stgt., 1961 D M W 1956, 2010
Kalk, H., Wildhirt, E.	Klin. d. Gegenw., 1958:377
Minsky, A.A., Schwarzer, S., Milberg, M.D.	Antibiot.Ann. 1954-1955:589
Naunyn, B.	Die Klinik der Cholelithiasis, Leipzig, 1892

Pesch, K.L., Hoffmann, V.	M M W 9 (1930), S.365
Pulaski, E.J., Fusillo, M.H.	Surgery etc. 1955, 100:571
Rathcke, L.	DMW 1955:707
	Klin. d. Gegenw., 1958
	Lehrbuch d. Chirurgie (Hellner, Nissen, Voßschulte) 1958
	Archiv Klin. Chirurgie 1955:282
Rissel, E., Schnack, H., Wewelka, F.,	Wien. Klin. Wschr. 1955 67:88
Scheele, K.	Medizinische 1954:163
Thurmayr, R.	M M W 1958:163
Voegt, H.	Klin. d. Gegenw. 1958, 453
Vonderbank, H.	Aureomycin und Achromycin 1956:278,315,12
Welch, H.	Ann. New York Acad. Sci., 1950 53:253
Zaslow, J., Hewlett, T.H., Lorry, R.W.	Gastroenterology 1950 16:475
Zaslow, J.	J. Amer. Med. Ass. 1953, 152:1683
Zaslow, J., Hewlett, T.H., Goldsmith, R.	Gastroenterology 1950 16:479

Ich danke Herrn Professor K. Voßschulte (Gießen) für die Überlassung des Krankengutes der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen, sowie Herrn Chefarzt Dr. Leicher (Ludwigsburg), der mir freundlicherweise die histologischen Präparate zur Verfügung stellte.

L e b e n s l a u f

Ich, Rolf Christian Lindemann, wurde am 26.12.1931 in Merseburg als Sohn des Rechtsanwalts Gerhard Lindemann und seiner Ehefrau Hedwig geb. Kümmell geboren.
Nach dem Schulbesuch in Halle/Saale, Elsterwerda und Korbach/Waldeck bestand ich an der Alten Landesschule in Korbach im Februar 1951 das Abitur.
Nach dem Medizinstudium in Frankfurt, Freiburg und Gießen beendete ich am 19. Dezember 1956 in Gießen das Studium mit dem Staatsexamen. Danach war ich Pflichtassistent am Stadtkrankenhaus Korbach und dem Kreiskrankenhaus Ludwigsburg. Seit Januar 1958 arbeitete ich als Assistent an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ludwigsburg und seit Juli 1959 bin ich an der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe beschäftigt.